



## **DEFICIÊNCIA DA HORMONA DE CRESCIMENTO**

### **Análise retrospectiva da casuística da Consulta de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar do Porto**

Cláudia Pacheco Jantarada

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Porto, 2015

**DEFICIÊNCIA DA HORMONA DE CRESCIMENTO – Análise retrospectiva da casuística da Consulta de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar do Porto**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

- Artigo de Investigação Médica -

**Autor:** Cláudia Pacheco Jantarada

6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Nº de aluno: 200803391

claudiajantarada@gmail.com

**Orientador:** Dr.<sup>a</sup> Teresa Borges

Assistente Hospitalar de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto

Professora Associada do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/CHP

**Coorientador:** Dr.<sup>a</sup> Helena Cardoso

Chefe de Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto

Professora Associada do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/CHP

Porto, 2015

## Resumo

**Introdução:** A Deficiência da Hormona de Crescimento (DHC) tem uma incidência estimada de 1:4.000 a 1:10.000 e está associada a baixa estatura, velocidade de crescimento persistentemente inferior ao normal e atraso na maturação óssea. A DHC pode ser congénita, idiopática ou adquirida e pode estar presente isoladamente ou associada a deficiência de outras hormonas pituitárias (DOHP). O diagnóstico de DHC em idade pediátrica requer a integração de diversos parâmetros auxológicos, laboratoriais e imagiológicos, em especial a Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

**Objetivos:** Caracterizar a população de crianças e adolescentes com Deficiência da Hormona de Crescimento em seguimento na Consulta de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar do Porto (CHP) e comparar a forma de apresentação clínica e resposta ao tratamento dos doentes com DHC com e sem alterações na RMN.

**Metodologia:** Realizou-se um estudo observacional retrospectivo através da análise dos registos clínicos das crianças e adolescentes com DHC, seguidas desde Janeiro de 2002 a Dezembro de 2014 na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do CHP.

**Resultados:** A amostra foi constituída por 48 doentes, 60,4% do sexo masculino. A idade média de diagnóstico foi de  $8,87 \pm 4,06$  anos. A média do *Standard Deviation Score* (SDS) da estatura nesse momento foi de  $-2,85 \pm 1,07$ . O atraso médio da idade óssea foi de  $2,07 \pm 1,04$  anos. Foram efetuadas duas provas de estimulação em 74,5% dos doentes, sendo a média do pico máximo de Hormona de Crescimento (HC) de  $3,77 \pm 2,23$  ng/mL. Dos 48 doentes, 75% têm défice isolado e os restantes 25% défice múltiplo. A RMN evidenciou alterações em 53,2% dos casos. O SDS da estatura ao diagnóstico e o pico de HC foi menor no grupo de doentes com alterações na RMN. O tratamento com HC recombinante resultou em aumento do SDS da estatura em ambos os grupos. Ao fim dos primeiros três anos de tratamento o grupo com alterações na RMN verificou uma recuperação do SDS da estatura superior ao grupo sem alterações. Dos 48 doentes, 25% concluiu o tratamento, sendo a média do SDS da estatura no início da terapêutica  $-3,19 \pm 0,58$  e no final  $-1,84 \pm 1,87$ .

**Conclusões:** O tratamento com HC recombinante resulta no aumento da estatura em crianças com DHC. Os achados na RMN da região pituitária têm influência nas características auxológicas e laboratoriais no diagnóstico, assim como na evolução da estatura com o tratamento. Doentes com RMN alterada apresentam uma duração de tratamento e recuperação superior aos doentes com RMN normal.

**Palavras-chave:** Hormona de Crescimento, Deficiência da Hormona de Crescimento, Hormona de Crescimento Recombinante, Ressonância Magnética Nuclear.

## Abstract

**Background:** Growth Hormone Deficiency (GHD) has an estimated incidence of 1:4000-1: 10000 and is associated with short stature, growth rate persistently below normal and delayed bone maturation. GHD may be congenital, idiopathic or acquired, and can be present alone or associated with other pituitary deficiencies. The diagnosis of growth hormone deficiency requires the integration of auxologic, imaging, and laboratory parameters, in particular the Magnetic Resonance Imaging (MRI).

**Objective:** To study the clinical characteristics of patients and the analytical and imaging features of children with GHD, as well as their evolution during the follow-up period and compare the clinical presentation and treatment response of patients with GHD with and without changes in MRI.

**Methods:** It has been performed a retrospective observational study by analyzing the medical records of patients with GHD followed since January 2002 to December 2014 at the Centro Hospitalar do Porto's outpatient department of Pediatric Endocrinology.

**Results:** Forty-eight patients have been identified, 60.4% were male. The mean age at the outset of therapy was  $8.87 \pm 4.06$ . The mean height *Standard Deviation Score* (SDS) at that time was  $-2.85 \pm 1.07$ . The mean bone age delay was  $2.07 \pm 1.04$  years. Two stimulation tests were performed in 74.5% of patients, with a mean GH's peak of  $3.77 \pm 2.23\text{ng/ml}$ . Of the 48 patients, 75% had isolated deficit and the other 25% had multiple deficit. MRI showed changes in 53.2% of cases. Height SDS at time of diagnosis and GH's peak was lower in the group of patients with changes in MRI. Treatment with recombinant GH resulted in increased height SDS in both groups. In the three years of treatment the group with changes in MRI showed a SDS recovery higher than the group without changes. 25% of the 48 patients completed the treatment, and their average height SDS at baseline was  $-3.19 \pm 0.58$  and  $-1.84 \pm 1.87$  at the end.

**Conclusions:** Treatment with recombinant GH results in increased SDS stature in children with GHD. The findings in the MRI of the pituitary region have influence on auxologic and laboratory characteristics in the diagnosis and in the evolution of stature with treatment. Patients with abnormal MRI exhibit a longer treatment and higher recovery than patients with normal MRI.

**Keywords:** Growth Hormone, Growth Hormone Deficiency, Recombinant Growth Hormone, Magnetic Resonance Imaging,

# Índice

Lista de Abreviaturas e Siglas	v
Lista de Tabelas e Figuras	vi
1. Introdução	1
1.1. Hormona de Crescimento	1
1.2. Deficiência da Hormona de Crescimento	1
1.2.1. Epidemiologia e Causas	1
1.2.2. Avaliação Clínica e Auxológica	2
1.2.3. Avaliação Laboratorial e Genética	2
1.2.4. Avaliação Imagiológica	4
1.2.5. Tratamento e Acompanhamento	4
2. Objetivos	6
3. Materiais e métodos	7
4. Resultados	9
5. Discussão	14
6. Conclusão	17
7. Referências bibliográficas	18

## Lista de Abreviaturas e Siglas

Centro Hospitalar do Porto (CHP)

Comissão Nacional de Normalização da Hormona de Crescimento (CNNHC)

Deficiência da Hormona de Crescimento (DHC)

Deficiência de Outras Hormonas Pituitárias (DOHP)

Desvio-padrão (DP)

Estatura Alvo Familiar (EAF)

*Growth Hormone Inhibiting Hormone* (GHIH)

*Growth Hormone Releasing Hormone* (GHRH)

Hormona Antidiurética (ADH)

Hormona de Crescimento (HC)

Hormona Foliculoestimulante (FSH)

Hormona Luteinizante (LH)

Hormona Tireoestimulante (TSH)

Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH)

Idade Gestacional (IG)

Idade Óssea (IO)

Índice de Massa Corporal (IMC)

*Insulin-like Growth Factor* (IGF-1)

*Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3* (IGFBP-3)

Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

*Standard Deviation Score* (SDS)

Velocidade de Crescimento (VC)

## Lista de Tabelas e Figuras

<i>Tabela 1</i> - Tipo de déficit hormonal.	9
<i>Tabela 2</i> - Análise comparativa de dados ao nascimento e ao diagnóstico.	10
<i>Tabela 3</i> - Evolução do SDS da estatura em função dos anos de tratamento.	11
<i>Tabela 4</i> - Correlação entre variáveis e o SDS da Estatura Final.	12
<i>Figura 1</i> - Evolução do SDS da estatura em função dos anos de tratamento.	12
<i>Figura 2</i> - SDS Estatura Final em relação à Idade de Diagnóstico.	13
<i>Figura 3</i> - SDS Estatura Final em relação ao SDS da Estatura no início do tratamento.	13
<i>Figura 4</i> - SDS Estatura Final em relação ao Pico de HC.	13
<i>Figura 5</i> - SDS Estatura Final em relação ao atraso da idade óssea.	13
<i>Figura 6</i> - SDS Estatura Final em relação ao SDS da Estatura Alvo.	13

# 1. Introdução

## 1.1 Hormona de Crescimento

A Hormona de Crescimento (HC) é uma molécula proteica com 191 aminoácidos segregada pelas células somatotróficas da hipófise anterior. É suprimida pela *growth hormone inhibiting hormone* (GHIH), ou somatostatina, e estimulada pela *growth hormone releasing hormone* (GHRH)<sup>(1)</sup>. A HC promove o crescimento longitudinal pós-natal e exerce ações metabólicas específicas como lipólise e aumento da síntese proteica<sup>(2)</sup>.

Os efeitos da HC são mediados essencialmente pelo *insulin-like growth factor* (IGF-1) produzido a nível hepático e que atua nos tecidos periféricos como cartilagem, músculo e osso. As moléculas dos IGFs presentes na circulação estão ligadas a várias proteínas de ligação (IGFBP), sendo a principal a *insulin-like growth factor binding protein 3* (IGFBP-3)<sup>(3)</sup>.

A secreção de HC segue um padrão pulsátil, as concentrações sérias encontram-se baixas na maior parte do dia, atingindo picos por curtos intervalos e ocorrendo um pulso mais amplo noturno. As concentrações são mais altas no período neonatal imediato, diminuem ao longo da infância e aumentam novamente na puberdade em consequência do aumento da amplitude dos pulsos. A secreção de HC diminui ao longo do processo de envelhecimento<sup>(4)</sup>.

## 1.2 Deficiência da Hormona de Crescimento

### 1.2.1 Epidemiologia e Causas

A Deficiência da Hormona de Crescimento (DHC) tem uma incidência estimada de 1:4.000 a 1:10.000<sup>(5)</sup> e está associada a baixa estatura, velocidade de crescimento persistentemente inferior ao normal e atraso na maturação óssea.

A DHC pode estar presente, isoladamente ou associada a deficiência de outras hormonas pituitárias (DOHP)<sup>(6)</sup>, pode ser idiopática ou resultar de anomalias no hipotálamo ou condições patológicas da glândula hipofisária como lesões compressivas, degenerativas ou congénitas, alterações que afetam o



desenvolvimento, a integridade anatômica e a produção hormonal do hipotálamo e/ou hipófise. Em idade pediátrica, tumores como craniofaringiomas, histiocitose das células de Langerhans, anóxia perinatal, traumatismo crânio-encefálico, infecções do sistema nervoso central, assim como radioterapia craniana podem causar DHC<sup>(7)</sup>. Entre as causas genéticas conhecidas estão as mutações nos genes da HC, do recetor de GHRH e dos fatores de transcrição hipofisários POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4, TBX19, SOX3, SOX2 e HESX1<sup>(2)</sup>.

### **1.2.2 Avaliação Clínica e Auxológica**

O diagnóstico de DHC em idade pediátrica requer uma avaliação clínica rigorosa em conjunto com a realização de testes analíticos e exames de imagem<sup>(8)</sup>.

A investigação da DHC numa criança com baixa estatura, estatura abaixo da média em mais do que 2 desvio-padrão (DP), só deve ser iniciada após a exclusão de outras causas como hipotireoidismo, doença sistémica, síndrome de Turner ou patologia osteoarticular<sup>(7, 9, 10)</sup>.

Diversos aspetos da história clínica e exame físico podem sugerir a presença de DHC, nomeadamente: parto traumático, hipoglicemia ou icterícia prolongada no recém-nascido, presença de micropénis, presença de anomalias da linha média craniofacial, história de irradiação craniana, história de traumatismo craniano ou infeção do sistema nervoso central, consanguinidade e/ou um membro da família afetado<sup>(10)</sup>.

A baixa estatura é, muitas vezes, a única manifestação presente. Os critérios para iniciar investigação incluem: baixa estatura grave, definida como uma estatura abaixo da média em mais que 3 desvio-padrão (DP); estatura mais de 1,5 DP abaixo da média da estatura dos pais; estatura mais de 2 DP abaixo da média e uma velocidade de crescimento durante um ano de mais de 1 DP abaixo da média da idade cronológica, ou uma diminuição no DP da velocidade de crescimento de mais de 0,5 durante 1 ano; sinais indicativos de lesão intracraniana; sinais de DOHP; sinais e sintomas neonatais de DHC<sup>(2)</sup>.

### 1.2.3 Avaliação Laboratorial e Genética

A investigação laboratorial da DHC baseia-se nos testes de estimulação da HC e na determinação de IGF-1 e IGFBP-3<sup>(8, 11)</sup>.

Embora o seu valor preditivo não seja consensual, os testes de estimulação da HC são largamente utilizados para confirmação do diagnóstico de DHC<sup>(6, 12)</sup>. Os testes de estimulação são invasivos e têm potenciais riscos e efeitos colaterais. Os agentes de estimulação mais utilizados incluem o glucagon, a clonidina, a arginina, a levodopa e a insulina<sup>(8)</sup>. As orientações da *Growth Hormone Research Society*<sup>(6)</sup> definem como uma resposta normal aos testes de estimulação uma concentração sérica de HC  $\geq 10$  ng/ml. No entanto, em Portugal, a Comissão Nacional de Normalização da Hormona de Crescimento (CNNHC)<sup>(13)</sup> define a necessidade de duas provas com estímulos diferentes com valores máximos de HC inferiores a 7 ng/ml para confirmar uma secreção insuficiente de HC. Em crianças com diagnóstico de tumor da região hipotálamo-hipofisária, antecedente de cirurgia e/ou irradiação desta região, deficiência de outras hormonas hipofisárias ou com causa genética comprovada de deficiência do HC, é necessário apenas um teste de estimulação, associado a um quadro clínico compatível, para o diagnóstico de DHC<sup>(7, 13)</sup>.

Tanto o IGF-I como o IGFBP-3 apresentam concentrações séricas dependentes da ação da HC, mas, ao contrário desta, variam relativamente pouco ao longo do dia<sup>(8)</sup>. A interpretação dos seus níveis deve ser adaptada ao género e idade/estádio pubertário. Valores de IGF-I e IGFBP-3 inferiores a -2 DP sugerem a presença de anomalia no eixo da HC, mas algumas crianças com DHC podem apresentar valores dentro da normalidade<sup>(2)</sup>.

Embora estas medidas não sejam úteis isoladamente, são importantes ferramentas de diagnóstico quando enquadradas nos parâmetros clínicos e auxológicos.

A investigação genética não é realizada rotineiramente para diagnóstico da DHC<sup>(8)</sup>, contudo, um quadro clínico característico, falha no crescimento muito precoce, história familiar positiva, altura mais do que 3 DP abaixo da média, valores de resposta aos testes de estimulação da HC e níveis de IGF-I e de IGFBP-3 muito baixos são indicativos da presença de causas genéticas de deficiência isolada de HC ou de DOHP<sup>(6)</sup>.

Entre as causas genéticas de DHC encontram-se: mutação no gene POU1F1, fator de transcrição com papel fundamental na regulação da transcrição de vários genes pituitários; mutações no gene PROP-1 que causa hipoplasia pituitária e/ou

DOHP familiar; mutações noutros fatores de transcrição como LHX3, LHX4, TBX19, SOX3, SOX2 e HESX1<sup>(14)</sup>; defeitos no gene do recetor da GHRH; deleções ou mutações do GH-1, gene codificante da HC.

#### 1.2.4 Avaliação Imagiológica

A determinação da idade óssea a partir de raio X da mão e punho esquerdos deverá ser realizada como parte da avaliação de crianças com suspeita de DHC<sup>(2)</sup>. A idade óssea é geralmente inferior à cronológica e o grau de atraso relaciona-se com a gravidade e duração do défice<sup>(11)</sup>.

A avaliação do hipotálamo e da hipófise por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) constitui um método sensível de diagnóstico de alterações anatómicas dessa região. As anomalias, mais frequentemente encontradas, incluem: hipoplasia ou agenesia da adenohipófise, interrupção da haste hipofisária ou neurohipófise ectópica. As alterações na RMN têm sido mais frequentemente relatadas em doentes com DMHP em comparação com défices isolados de HC<sup>(15)</sup>. Dos doentes diagnosticados com DHC na infância, aqueles com anomalias na RMN apresentam geralmente baixa estatura mais grave no momento do diagnóstico, idade mais jovem ao diagnóstico, e uma recuperação significativamente maior em resposta ao tratamento com HC, em comparação com aqueles com DHC, mas com RMN sem alterações<sup>(16)</sup>.

#### 1.2.5 Tratamento e Acompanhamento

A DHC é a principal indicação para o tratamento com hormona de crescimento recombinante<sup>(17)</sup>. Os objetivos principais do tratamento são a normalização do crescimento em idade pediátrica e o atingimento da estatura alvo na idade adulta<sup>(6)</sup>.

O tratamento deve ser individualizado a cada doente. A posologia recomendada de hormona de crescimento recombinante é de 0,025-0,05 mg/kg/dia, administrada diariamente por via subcutânea<sup>(13)</sup>. Esta dose é ajustada de acordo com a resposta do IGF-1 que deve ser mantido aproximadamente 1 DP acima da média para a idade e/ou estágio de Turner<sup>(18)</sup>.

Variáveis como a idade de diagnóstico, idade de início do tratamento, altura no diagnóstico, tempo de duração e dose do tratamento são preditivas de uma boa resposta ao tratamento com HC recombinante. O diagnóstico precoce da DHC e o

início imediato do tratamento em doses adequadas são essenciais para que a criança atinja o seu potencial genético de altura<sup>(19, 20)</sup>.

O seguimento de rotina das crianças sob terapêutica com hormona de crescimento recombinante deve ser realizado a cada 3 – 6 meses. A evolução do crescimento, com avaliação da estatura e velocidade de crescimento, é o parâmetro mais importante de avaliação de resposta<sup>(6, 10)</sup>. Uma resposta adequada à terapêutica com hormona de crescimento recombinante em idade pediátrica é demonstrada por um aumento da velocidade de crescimento linear durante os primeiros seis meses e por uma normalização dos níveis de IGF-I. Assim, para além dos dados antropométricos, a monitorização das concentrações séricas de IGF-1 e IGFBP-3 deve ser realizada periodicamente<sup>(6, 10)</sup>.

Os efeitos laterais relatados do tratamento com hormona de crescimento recombinante são pouco frequentes, mas incluem hipertensão craniana benigna, aumento da pressão intraocular e deslizamento da epífise femoral. Outras condições, como recorrência de neoplasias, resistência à insulina ou ginecomastia são raras. A conduta perante os efeitos laterais passa por uma redução da dose ou descontinuação temporária do tratamento<sup>(10)</sup>.

## 2. Objetivos

Caracterizar a população de crianças e adolescentes com Deficiência da Hormona de Crescimento em seguimento na Consulta de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar do Porto com diagnóstico de Janeiro de 2002 a Dezembro de 2014 e comparar a forma de apresentação clínica e resposta ao tratamento dos doentes com DHC com e sem alterações na RMN.

### 3. Materiais e Métodos

Realizou-se um estudo observacional retrospectivo através da análise dos registos clínicos das crianças e adolescentes com DHC, seguidas desde Janeiro de 2002 a Dezembro de 2014, na Consulta de Endocrinologia Pediátrica do CHP.

Foi obtido parecer favorável para a realização desta análise pelo conselho de administração do CHP; pela Comissão de Ética para a Saúde do CHP; pelo Gabinete de Coordenação de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direção Clínica do mesmo. Uma vez que este estudo observacional não exigiu nenhuma alteração às práticas clínicas, o consentimento informado não foi pedido.

Foram incluídas no estudo crianças e adolescentes com défices de HC isolados ou múltiplos que cumpriam os critérios auxológicos e bioquímicos para o diagnóstico e que realizaram tratamento com HC recombinante. Nos critérios auxológicos para o diagnóstico: baixa estatura grave, definida como uma estatura abaixo da média em mais que 3 desvio-padrão (DP); estatura mais de 1,5 DP abaixo da estatura alvo familiar; estatura mais de 2 DP abaixo da média e uma velocidade de crescimento de mais de 1 DP abaixo da média da idade cronológica. Em concordância com as normas da Comissão Nacional de Normalização da Hormona de Crescimento (CNNHC)<sup>(13)</sup>, picos máximos de HC após dois estímulos farmacológicos <7 ng/ml foram considerados indicativos de DHC. Foram excluídos doentes com síndrome de Turner, patologia osteoarticular, doença neoplásica ou outras doenças sistémicas crónicas.

Foram analisados os parâmetros relativos ao género, idade, estatura, velocidade de crescimento (VC), índice de massa corporal (IMC), estatura alvo familiar (EAF), pico das provas de estimulação da HC (ng/ml), IGF-1, IGFBP-3, idade óssea (IO), testes endocrinológicos (TSH, ACTH, ADH, LH/FSH) e RMN no momento do diagnóstico; estatura, VC e IMC em cada ano após o início do tratamento; duração do tratamento, estatura, VC e IMC no final do tratamento, quando aplicável. Foram também analisados dados relativamente à gestação e período neonatal: idade gestacional (IG), tipo de parto, peso e comprimento ao nascimento. Peso e comprimento ao nascimento, estatura, IMC, VC e EAF foram padronizados, atendendo à idade e ao género e representados por *Standard Deviation Score* (SDS). O peso e comprimento ao nascimento foram interpretados segundo as curvas de Fenton; o SDS do peso, comprimento, estatura, EAF e VC foram determinados e interpretados usando as curvas de Tanner-Whitehouse. O SDS do IMC foi avaliado pelas curvas de

Cole. A idade óssea foi determinada pelo método de Greulich e Pyle. Para estas determinações foi utilizado o *software* Auxology 2003 Versão 1.0 da Pfizer.

Com o objetivo de comparar os doentes com e sem alterações da região do hipotálamo-hipófise na RMN foram definidos dois grupos: Grupo 1 (com alterações na RMN) e Grupo 2 (sem alterações na RMN). Foram incluídas alterações na adenohipófise, neurohipófise e haste hipofisária.

Para a análise estatística dos dados utilizou-se o *software* SPSS versão 22.0 – PASW (“Statistical Package for the Social Sciences”) e o Microsoft Excel 2014. Para comparar médias entre grupos foi realizado o teste *t* para amostras independentes. Foi utilizada a correlação de Pearson para verificar a existência de correlação entre variáveis quantitativas, a relação entre variáveis qualitativas foi testada através do teste qui-quadrado. Os dados contínuos foram expressos, usando média  $\pm$  desvio padrão (DP) e as variáveis categóricas foram descritas sob a forma de frequência absoluta e frequência relativa percentual. O nível de significância adotado foi de 5%.

## 4. Resultados

A amostra foi constituída por 48 doentes, 60,4% do sexo masculino. A idade gestacional média foi de  $37,60 \pm 2,95$  [26 – 42 semanas], 10 doentes (21,7%) nasceram prematuramente (<37 semanas). O parto foi eutócico em 47,9% dos casos e distócico em 37,5%, os restantes não possuíam essa informação no processo clínico. A média do SDS do peso ao nascimento foi de  $-0,70 \pm 1,04$  [-3,18 - 2,37] e do comprimento  $-0,95 \pm 1,18$  [-4,71 - 1,92].

No diagnóstico, a média da idade era de  $8,87 \pm 4,06$  [0,13-15,51 anos], a média do SDS da estatura  $-2,85 \pm 1,07$  [-7,73 – (-0,82)] e a média do SDS da estatura alvo  $-1,16 \pm 0,85$  [-3,75 - 0,3]. O atraso médio da idade óssea relativamente à idade cronológica na altura do diagnóstico foi de  $2,07 \pm 1,04$  anos [0,0 - 6,5 anos].

Foram efetuadas duas provas de estimulação em 35 doentes (74.5%) e uma nos restantes, sendo a média do pico máximo de HC obtido nos testes de estimulação de  $3.77 \pm 2.23\text{ng/mL}$  [0.09 - 7.6ng/mL].

Dos 48 doentes, 36 correspondem a défices isolados (75%) e os restantes 12 a défices múltiplos (25%) (Tabela 1).

**Tabela 1 – Tipo de défice**

	n	%
<b>Défice Isolado</b>	36	75%
<b>Défice Múltiplo</b>	12	25%
TSH	11	
ACTH	9	
ADH	5	
LH/FSH	5	

*Hormona Antidiurética (ADH); Hormona Foliculoestimulante (FSH); Hormona Luteinizante (LH); Hormona Tireoestimulante (TSH); Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH)*

A RMN evidenciou alterações em 25 casos (53.2%): 15 doentes com alterações na adenohipófise (14 hipoplasia; 1 agenesia); 17 casos com alterações na haste



hipofisária (6 fina; 9 secção; 2 não visualizada) e 17 doentes com alterações na neurohipófise (ectópica).

Da avaliação comparativa dos dados ao nascimento e ao diagnóstico do grupo com RMN alterada (Grupo 1) e do grupo com RMN sem alterações (Grupo 2) obtiveram-se os resultados apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2 – Análise comparativa de dados ao nascimento e ao diagnóstico.**

	Total (n=48)	Grupo 1 Com RMN alterada (n=25)	Grupo 2 Sem RMN alterada (n=22)	Valor de prova
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
<b>SDS peso ao nascimento</b>	- 0,70 ± 1,04	-0,45 ± 1,13	-0,98 ± 0,87	0,083
<b>SDS comprimento ao nascimento</b>	-0,95 ± 1,18	-0,87 ± 1,18	-1,05 ± 1,20	0,618
<b>Idade de Diagnóstico (anos)</b>	8,87 ± 4,06	7,85 ± 4,25	9,94 ± 3,69	0,078
<b>SDS estatura inicial</b>	-2,85 ± 1,07	-3,20 ± 1,27	-2,58 ± 0,60	<b>0,045</b>
<b>SDS estatura alvo</b>	-1,16 ± 0,86	-1,11 ± 0,99	-1,23 ± 0,71	0,653
<b>SDS IMC</b>	-0,08 ± 1,40	0,15 ± 1,15	-0,28 ± 1,63	0,312
<b>SDS VC</b>	-1,55 ± 1,99	-1,55 ± 1,68	-1,66 ± 2,30	0,863
<b>Atraso da idade óssea (anos)</b>	2,07 ± 1,40	2,04 ± 1,7	2,18 ± 0,97	0,738
<b>Pico de HC (ng/mL)</b>	3,77 ± 2,23	3,03 ± 2,22	4,43 ± 1,98	<b>0,032</b>
<b>Défice Isolado</b>	<b>n (%)</b> 36 (75%)	<b>n (%)</b> 15 (60%)	<b>n (%)</b> 21 (95,5%)	<b>0,012</b>

*Desvio-padrão (DP); Standard Deviation Score (SDS) ; Índice de Massa Corporal (IMC); Velocidade de Crescimento (VC); Hormona de Crescimento (HC)*

*Nota: dos 48 doentes inicialmente incluídos no estudo, um não realizou RMN daí que não tenha sido incluído em nenhum dos grupos.*

A diferença do SDS da estatura inicial é marginalmente significativa ( $p=0.045$ ) entre os dois grupos: os doentes com alterações na RMN iniciam tratamento com um SDS de estatura inferior aos doentes sem alterações na RMN:  $-3,20 \pm 1,27$  para o primeiro grupo e  $-2,58 \pm 0,60$  para o segundo.

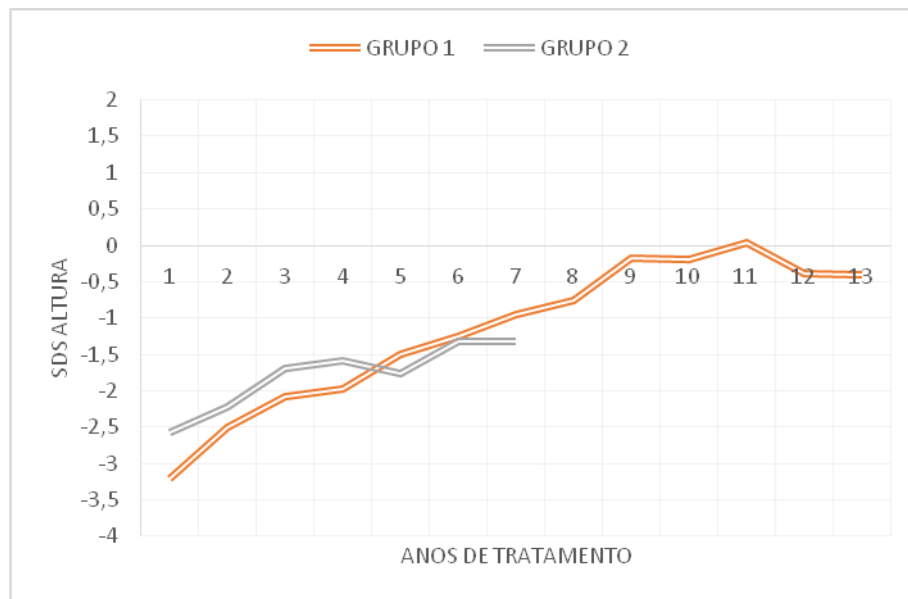
A evolução do SDS da estatura em função dos anos de tratamento nos dois grupos é apresentada na Tabela 3 e no Gráfico 1. Ao longo dos anos de tratamento, ambos os grupos verificam uma recuperação do SDS da estatura. No primeiro ano de tratamento, os doentes com alterações na RMN verificam um aumento do SDS da Estatura de 0,69 enquanto os doentes sem alterações verificam uma diferença de 0,36. No segundo ano, os primeiros apresentam uma melhoria do SDS da estatura de

1,12, para uma diferença de 0,89 nos segundos. No terceiro ano, os doentes com alterações verificam 1,23 de melhoria do SDS da estatura, enquanto os doentes sem alterações verificam uma diferença de 0,99. A partir do quarto ano, esta avaliação fica comprometida devido ao reduzido número de doentes a realizar tratamento no grupo 2.

A amostra total estudada apresenta uma duração média de tratamento de 4,25  $\pm$  2,82 anos. Os doentes com RMN alterada têm uma duração de tratamento superior aos doentes sem RMN alterada, 5,19  $\pm$  3,41 e 3,17  $\pm$  1,33 anos respetivamente. No primeiro grupo, o número máximo de anos de tratamento é de 12 para 1 indivíduo e no segundo grupo é de, no máximo, 6 anos.

**Tabela 3 - Evolução do SDS da estatura em função dos anos de tratamento.**

Ano	Grupo 1 Com RMN alterada					Grupo 2 Sem RMN alterada				
	n	Min	Max	Média	Mediana	N	Min	Max	Média	Mediana
<b>0</b>	23	-7,73	-1,57	-3,20	-3,27	22	-3,98	-1,34	-2,58	-2,67
<b>1</b>	20	-4,40	-1,16	-2,51	-2,64	19	-3,50	-1,36	-2,22	-2,25
<b>2</b>	20	-4,28	-0,39	-2,08	-1,89	18	-3,39	1,04	-1,69	-1,65
<b>3</b>	15	-4,54	-0,18	-1,97	-1,85	12	-3,35	0,20	-1,59	-1,38
<b>4</b>	10	-4,76	-0,02	-1,50	-1,37	6	-3,49	0,43	-1,76	-1,90
<b>5</b>	11	-4,69	0,41	-1,26	-1,09	3	-3,88	0,85	-1,33	-0,97
<b>6</b>	10	-4,82	1,02	-0,96	-0,61	1	-1,32	-1,32	-1,32	-1,32
<b>7</b>	8	-3,98	1,14	-0,76	-0,47					
<b>8</b>	7	-1,89	1,43	-0,18	-0,15					
<b>9</b>	5	-1,34	1,00	-0,19	-0,07					
<b>10</b>	3	-0,74	1,23	0,03	-0,39					
<b>11</b>	2	-0,39	-0,39	-0,39	-0,39					
<b>12</b>	1	-0,41	-0,41	-0,41	-0,41					

**Figura 1- Evolução do SDS da estatura em função dos anos de tratamento.**

Grupo 1 – doentes com alterações na RMN; Grupo 2 – doentes sem alterações na RMN  
Standard Deviation Score (SDS)

Dos 48 doentes, 12 concluíram o tratamento (25%), sendo a média do SDS da estatura no início da terapêutica destes doentes  $-3,19 \pm 0,58$   $[-4,21 - (-2,47)]$  e no final  $-1,84 \pm 1,87$   $[-4,09 - 1,23]$ , para uma estatura alvo média de  $-1,39 \pm 0,78$   $[-3,00 - (-0,17)]$ .

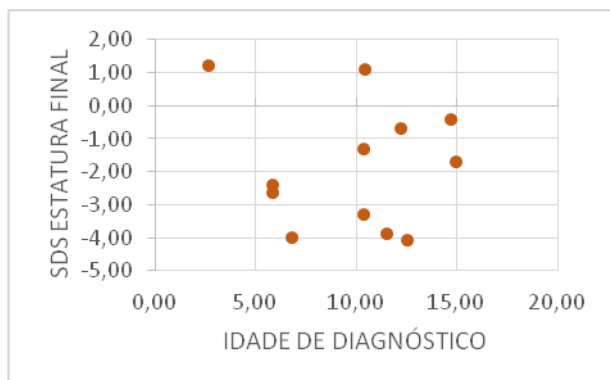
Quando realizada a correlação de Pearson entre o SDS da Estatura Final e a idade de diagnóstico, o SDS da estatura inicial, o pico de HC, o atraso da IO e o SDS da estatura alvo (Tabela 4), verificou-se que nenhuma se correlacionava significativamente. De todas, o SDS da estatura inicial parece ser aquela com maior influência no SDS da estatura final. A amostra reduzida de doentes que finalizaram o tratamento ( $n=12$ ) pode justificar a ausência de correlação (Figura 2-6).

**Tabela 4 - Correlação entre variáveis e o SDS da Estatura Final ( $n=12$ )**

	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>Idade de Diagnóstico</b>	-0,105	0,745
<b>SDS Estatura Inicial</b>	0,580	0,062
<b>Pico HC</b>	-0,310	0,355
<b>Atraso IO</b>	-0,276	0,385
<b>SDS Estatura Alvo</b>	0,252	0,455

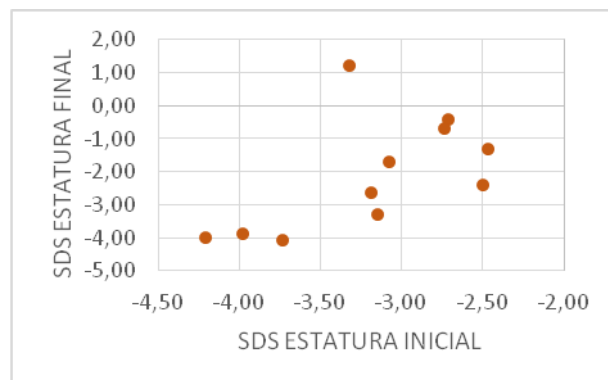
Standard Deviation Score (SDS); Hormona de Crescimento (HC); Idade Óssea (IO); Coeficiente de correlação de Pearson (*r*)

**Figura 2 - SDS Estatura Final em relação à Idade de Diagnóstico**



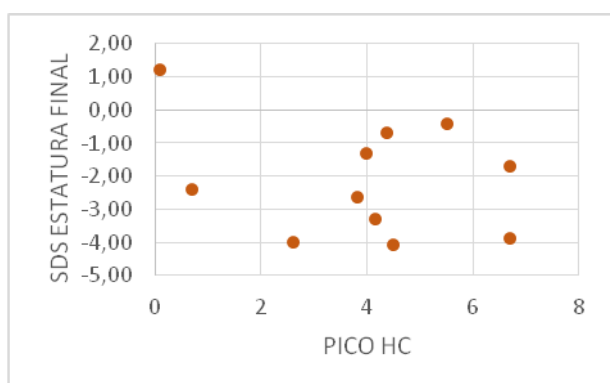
Standard Deviation Score (SDS)

**Figura 3 - SDS Estatura Final em relação ao SDS da Estatura no início do tratamento**



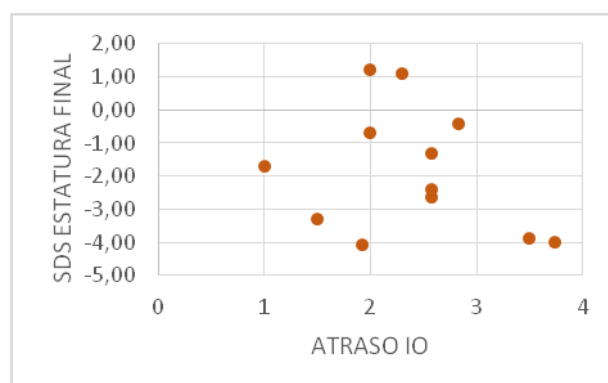
Standard Deviation Score (SDS)

**Figura 4 - SDS Estatura Final em relação ao Pico de HC**



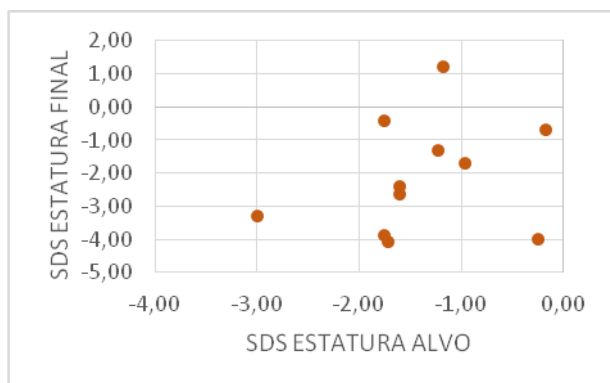
Standard Deviation Score (SDS); Hormona de Crescimento (HC)

**Figura 5 - SDS Estatura Final em relação ao atraso da idade óssea**



Standard Deviation Score (SDS) ; Idade Óssea (IO)

**Figura 6 - SDS Estatura Final em relação ao SDS da Estatura Alvo**



Standard Deviation Score (SDS)

## 5. Discussão

A DHC em idade pediátrica é definida por uma redução da secreção da HC que provoca diminuição da velocidade de crescimento e baixa estatura. O seu diagnóstico é um processo complexo que envolve critérios clínicos, auxológicos, testes laboratoriais, avaliação imagiológica da anatomia da região hipotálamo-hipofisária e estudos genéticos<sup>(13)</sup>.

Neste estudo observacional retrospectivo estudaram-se as características dos 48 doentes com DHC seguidos na unidade de Endocrinologia Pediátrica desde Janeiro de 2002, bem como a sua evolução durante o período de seguimento; compararam-se a forma de apresentação clínica e a resposta ao tratamento dos doentes com e sem alterações na RMN.

No que respeita às características demográficas da população, verifica-se um predomínio do sexo masculino (60,4%), tal como descrevem alguns autores<sup>(21-23)</sup>. Relativamente aos dados do parto e do período neonatal, a idade gestacional média foi de  $37,60 \pm 2,95$ , tendo 10 doentes (21,7%) nascido prematuramente (<37 semanas). A média do SDS do peso ao nascimento foi de  $-0,7 \pm 1,04$  e do comprimento  $-0,95 \pm 1,18$ .

No conjunto total de doentes, a idade média de início da terapêutica foi de  $8,87 \pm 4,06$  anos, valor inferior ao revelado por outros estudos semelhantes<sup>(16, 24, 25)</sup>. A média do SDS da estatura nesse momento foi de  $-2,85 \pm 1,07$  e o atraso médio da idade óssea foi de  $2,07 \pm 1,04$  anos. Na avaliação de Coutant *et al*, os doentes apresentavam uma idade de diagnóstico de  $11,4 \pm 2,9$  para um SDS da estatura de  $-3,21 \pm 0,96$ , enquanto no estudo belga de M. Thomas *et al*, os doentes foram diagnosticados aos  $11,9 \pm 3,1$  anos para um SDS da estatura de  $-2,7 \pm 0,7$ .

A todos os doentes foi administrada diariamente por via subcutânea HC recombinante numa dose de 0,025-0,05 mg/kg/dia. Dos 48 doentes avaliados, 12 concluíram o tratamento (25%), o critério para suspensão do tratamento definido pela CNNHC<sup>(13)</sup> é a verificação de uma VC inferior a 2 cm/ano. A média do SDS da estatura desta amostra de 12 doentes no início da terapêutica foi de  $-3,19 \pm 0,58$  e no final  $-1,84 \pm 1,87$  com uma duração média de tratamento de  $4,25 \pm 2,82$  anos. Vários autores avaliaram os benefícios a longo-prazo do tratamento com HC recombinante em crianças com DHC, nomeadamente Coutant *et al*<sup>(16)</sup>, que verificou uma recuperação de  $1,6 \pm 1,0$  para uma duração de tratamento de  $5,0 \pm 2,4$  anos e um SDS da estatura final de  $-1,6 \pm 1,0$ ; estes resultados estão próximos dos verificados neste estudo.

De acordo com a literatura, vários fatores podem influenciar a resposta à HC recombinante<sup>(19, 20, 26)</sup>. Estudos mostram que a diferença entre SDS da estatura final e inicial é significativamente maior para os indivíduos que iniciam o tratamento numa idade mais jovem. De facto, as orientações da *Growth Hormone Research Society*<sup>(6)</sup> indicam que o tratamento deve ser iniciado assim que o diagnóstico seja feito. O SDS da estatura antes de iniciar o tratamento, o SDS da estatura alvo, o atraso da idade óssea e o pico de HC são considerados igualmente responsáveis pela variabilidade de resposta à HC recombinante<sup>(19, 20, 25)</sup>. Neste trabalho, não ficou comprovado que as variáveis idade de diagnóstico, SDS da estatura inicial, pico de HC, atraso da IO, SDS da estatura alvo estivessem correlacionadas com o SDS da estatura final. Isto pode dever-se ao facto de a amostra ser constituída apenas por 12 indivíduos que finalizaram o crescimento. No entanto, das variáveis analisadas, o SDS da estatura inicial parece ser aquela com maior influência no SDS da estatura final.

A RMN tem vindo a revelar-se a modalidade imagiológica mais importante na investigação da DHC. Anomalias da região pituitária podem ser visíveis ao nível da haste hipofisária, da neurohipófise e/ou da adenohipófise. A haste é geralmente classificada como normal ou alterada, sendo que na maior parte dos estudos publicados, a alteração inclui haste fina, seccionada ou não visível; a neurohipófise é geralmente descrita como normal ou ectópica; e pode existir hipoplasia ou agenesia da adenohipófise<sup>(16, 22, 24, 27)</sup>.

Das características auxológicas, apenas o SDS da estatura ao diagnóstico foi significativamente diferente entre os doentes com DHC com RMN alterada e aqueles sem alterações na RMN, sendo menor nos doentes do primeiro grupo. A idade cronológica, o atraso da IO, o IMC e a VC, antes do início do tratamento, não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. Para além do SDS da estatura ao diagnóstico, outra das diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de doentes diz respeito ao pico de HC obtido nos testes de estimulação, sendo inferior no grupo com alterações na RMN. De acordo com vários autores<sup>(8, 16, 28)</sup>, os doentes com DHC e RMN da hipófise alterada geralmente apresentam características auxológicas e laboratoriais indicativas de uma deficiência mais grave do que aqueles com RMN normal; têm um menor SDS da estatura inicial, uma idade mais jovem de diagnóstico, um atraso na idade óssea mais acentuado e um pico de HC mais baixo.

A presença de deficiência isolada da HC ou a presença de DOHP em relação à anatomia da região pituitária está em concordância com o descrito por outros autores. Apenas um doente com DMHP demonstrou RMN normal, o que vai de encontro a outros estudos em que apenas 0-7% dos doentes com DMHP têm RMN normal<sup>(29)</sup>. As

alterações na RMN têm sido mais frequentemente relatadas em doentes com DMHP, em comparação com défices isolados de HC<sup>(15, 16, 29)</sup>. De facto, nesta avaliação verificou-se que noventa e cinco por cento dos doentes com DHC isolada têm RMN sem alterações.

No que diz respeito à sua evolução, os doentes com alterações na RMN têm uma duração de tratamento superior aos do grupo sem alterações,  $5,19 \pm 3,41$  e  $3,17 \pm 1,33$  respetivamente. Verificou-se uma recuperação do SDS da estatura em ambos os grupos. Os doentes com RMN alterada verificam um aumento de 0,69 no SDS da estatura no primeiro ano de tratamento, enquanto os doentes com RMN sem alterações verificam apenas um aumento de 0,36. No final do terceiro ano de tratamento, os doentes com RMN alterada aumentaram em 1,23 o SDS da Estatura enquanto nos doentes sem alterações na RMN essa diferença foi de 0,99. De facto, de acordo com a literatura, dos doentes diagnosticados com DHC na infância, aqueles com anomalias na RMN apresentam, geralmente, uma duração de tratamento superior, uma recuperação e um SDS da altura final significativamente maiores em resposta ao tratamento com HC, em comparação com aqueles com DHC, mas com RMN sem alterações<sup>(16, 30)</sup>.

O presente trabalho tem as limitações de um estudo retrospectivo e de uma amostra reduzida (n=48), nomeadamente o conjunto de doentes que concluíram tratamento (n=12), podendo não ser representativa da população geral com DHC.

## 6. Conclusão

Os dados indicam que o tratamento com HC recombinante resulta em aumento da estatura em crianças com DHC. Os achados na RMN da região pituitária têm influência nas características auxológicas e laboratoriais ao diagnóstico, assim como na evolução da estatura sob tratamento com HC recombinante. Para doses médias de 0,025-0,05 mg/kg/dia de HC recombinante, doentes com RMN alterada apresentam uma duração de tratamento e recuperação superior àqueles com RMN normal.

Não foi possível concluir quais as variáveis com influência na resposta à HC recombinante, devido ao reduzido tamanho da amostra.

### Agradecimentos

À Dra. Teresa Borges e à Dra. Helena Cardoso, pelo espírito crítico e disponibilidade que foram indispensáveis à realização deste trabalho.

À Dra. Margarida Cardoso, pela orientação na área da Estatística.

À minha família, pelo apoio e amor incondicional e por me ter dado asas para chegar até aqui.

Aos meus amigos, em especial à Clara, pela persistência e apoio “além-mar”.

À Rita, um dos meus pilares nestes últimos anos.



## 7. Referências bibliográficas

1. Hartman ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Normal control of growth hormone secretion. *Hormone research*. 1993;40(1-3):37-47.
2. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children--2003 update. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2003;9(1):64-76.
3. Baxter RC, Martin JL. Binding proteins for the insulin-like growth factors: structure, regulation and function. *Progress in growth factor research*. 1989;1(1):49-68.
4. Gardner DG, Shoback DM, Greenspan FS. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. New York: McGraw-Hill Medical; 2007.
5. Rona RJ, Tanner JM. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Archives of disease in childhood*. 1977;52(3):197-208.
6. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(11):3990-3.
7. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2004;363(9425):1977-87.
8. Stanley T. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Childhood. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2012;19(1):47-52.
9. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*. 2008;11(2):115-20.
10. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(4):415-21.
11. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BMD. The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. *Endocrine reviews*. 1998;19(2):203-23.
12. Ranke MB. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Stimulation Tests. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents*. 3rd, revised and extended edition ed: Basel, Karger; 2003. p. 107–28.

13. Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento (CNNHC). Avaliação de crianças e adolescentes com baixa estatura. Ministério da Saúde, (2004).
14. Kelberman D, Dattani MT. The role of transcription factors implicated in anterior pituitary development in the aetiology of congenital hypopituitarism. *Annals of medicine*. 2006;38(8):560-77.
15. Bozzola M, Mengarda F, Sartirana P, Tato L, Chaussain JL. Long-term follow-up evaluation of magnetic resonance imaging in the prognosis of permanent GH deficiency. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2000;143(4):493-6.
16. Coutant R, Rouleau S, Despert F, Magontier N, Loisel D, Limal JM. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: the influence of pituitary magnetic resonance imaging findings. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4649-54.
17. Butler G. Indications for growth hormone therapy. *Paediatrics and Child Health*. 17(9):356-60.
18. Cohen P, Weng W, Rogol AD, Rosenfeld RG, Kappelgaard AM, Germak J. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations. *Clinical endocrinology*. 2014;81(1):71-6.
19. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Factors Influencing the One- and Two-Year Growth Response in Children Treated with Growth Hormone: Analysis from an Observational Study. *International journal of pediatric endocrinology*. 2010;2010.
20. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, et al. Derivation and Validation of a Mathematical Model for Predicting the Response to Exogenous Recombinant Human Growth Hormone (GH) in Prepubertal Children with Idiopathic GH Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(4):1174-83.
21. Ranke MB. Growth hormone insufficiency: clinical features, diagnosis and therapy. *Endocrinology*. 3 ed. Philadelphia: Saunders: De Groot LJ; 1995. 333-9 p.
22. Kornreich L. HG, Lazar L., Schwarz M., Sulkes J., Pertzalan A. MR Findings in Growth Hormone Deficiency: Correlation with Severity of Hypopituitarism. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:1495–1499. September 1998.
23. Westphal O, Lindberg A. Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2008;97(12):1698-706.

24. Nagel BH, Palmbach M, Petersen D, Ranke MB. Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *European journal of pediatrics*. 1997;156(10):758-63.
25. Thomas M, Massa G, Bourguignon JP, Craen M, De Schepper J, de Zegher F, et al. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with recombinant human growth hormone: the Belgian experience. *Hormone research*. 2001;55(2):88-94.
26. Savage MO, Bang P. The variability of responses to growth hormone therapy in children with short stature. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(Suppl 2):S178-84.
27. Kornreich L, Horev G, Lazar L, Josefsberg Z, Pertzalan A. MR findings in hereditary isolated growth hormone deficiency. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1997;18(9):1743-7.
28. Jagtap VS, Acharya SV, Sarathi V, Lila AR, Budyal SR, Kasaliwal R, et al. Ectopic posterior pituitary and stalk abnormality predicts severity and coexisting hormone deficiencies in patients with congenital growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2012;15(2):243-50.
29. Tsai SL, Laffan E, Lawrence S. A retrospective review of pituitary MRI findings in children on growth hormone therapy. *Pediatric Radiology*. 2012;42(7):799-804.
30. Di Iorgi N, Allegri AE, Napoli F, Bertelli E, Olivieri I, Rossi A, et al. The use of neuroimaging for assessing disorders of pituitary development. *Clinical endocrinology*. 2012;76(2):161-76.